

# PRIHLASKA VYNALEZU

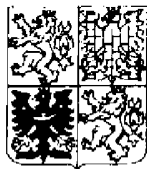
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

## 3347-96

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **09. 05. 95**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **14.05.94**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **94/9409705**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16. 07. 97**  
**(Věstník č. 7/97)**

(86) PCT číslo: **PCT/EP95/01757**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 95/31456**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:

**C 07 D 453/02**

(71) Přihlášovatel:

SMITHKLINE BEECHAM PLC, Brentford, GB;

(72) Původce:

Bromidge Steven Mark, Harlow, GB;

Voyle Martyn, Harlow, GB;

Faruk Erol Ali, Harlow, GB;

Hughes Mark Jason, Harlow, GB;

Kitteringham John, Harlow, GB;

Borrett Gary Thomas, Harlow, GB;

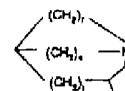
(74) Zástupce:

Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2,  
12000;

potom popřípadě připraví farmaceuticky  
přijatelná sůl.



(i)



(a)



(ii)

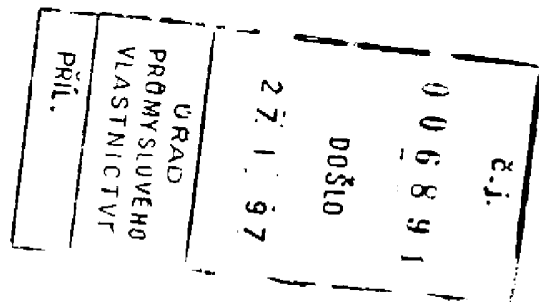
(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob přípravy azabicyklických derivátů**

(57) Anotace:

Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R<sub>1</sub> představuje skupinu vzorce (a), kde r znamená celé číslo od 2 do 4, s znamená číslo 1 nebo 2 a t představuje nulu nebo číslo 1, R<sub>2</sub> znamená skupinu vzorce OR<sub>4</sub>, kde R<sub>4</sub> znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, alkinyllovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu vzorce OCOR<sub>5</sub>, kde R<sub>5</sub> znamená atomy vodíku nebo R<sub>4</sub> a R<sub>3</sub> představuje kyanoskupinu, nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde způsob spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce II, ve kterém R<sub>1</sub> znamená R<sub>1</sub>' nebo skupinu konvertibilní na tuto skupinu a R<sub>3</sub>' představuje skupinu odebírající elektrony, nechá reagovat se zdrojem kyseliny dusité a potom se konvertuje výsledná skupina vzorce =NOH na skupinu vzorce -NR<sub>2</sub>, kde R<sub>2</sub> má význam vymezený u obecného vzorce I, konvertují R<sub>1</sub>' a R<sub>3</sub>', pokud jsou odlišné od R<sub>1</sub> a R<sub>3</sub>, na substituenty R<sub>1</sub> a R<sub>3</sub> a

CZ 3347-96 A3



## Způsob přípravy azabicyklických derivátů

### Oblast techniky

Tento vynález se týká přípravy sloučenin, které mají farmaceutickou aktivitu.

### Dosavadní stav techniky

EP-A-0 392 803 (Beecham Group p.l.c.) popisuje určité azabicyklické sloučeniny, které zvyšují funkci acetylcholinu účinkem na muskarinové receptory v centrálním nervovém systému.

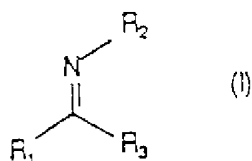
Tyto sloučeniny jsou proto potenciálně použitelné při ošetřování a/nebo profylaxi demence u savců. Jsou také popsány různé preparativní metody pro jejich přípravu.

WO 93/17018 a WO 92/03433 uvádějí určité cesty k dosažení meziproductů, které jsou vhodné pro přípravu některých sloučenin popsaných v EP-A-0 392 803.

Původci tohoto vynálezu nyní vyvinuli zlepšený způsob přípravy jedné skupiny sloučenin, které jsou popsány v EP-A-0 392 803.

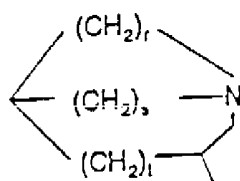
### Podstata vynálezu

Tento vynález poskytuje způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I



ve kterém

$R_1$  představuje skupinu vzorce



kde  $r$  znamená celé číslo od 2 do 4,

$s$  znamená číslo 1 nebo 2 a

$t$  představuje nulu nebo číslo 1,

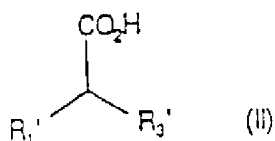
$R_2$  znamená skupinu vzorce  $OR_4$ ,

kde  $R_4$  znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu vzorce  $OCOR_5$ ,

kde  $R_5$  znamená atomy vodíku nebo  $R_4$  a

$R_3$  představuje kyanoskupinu,

nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí. Tento způsob spočívá v reakci sloučeniny obecného vzorce II



ve kterém

$\text{R}_1'$  znamená  $\text{R}_1$  nebo skupinu konvertibilní na tuto skupinu  
a

$\text{R}_3'$  představuje skupinu odebírající elektrony,

se zdrojem kyseliny dusité a potom v konverzi výsledné skupiny vzorce  $=\text{NOH}$  na skupinu vzorce  $=\text{NR}_2$ , kde  $\text{R}_2$  má význam vymezený u obecného vzorce I, v konverzi  $\text{R}_1'$  a  $\text{R}_3'$ , pokud jsou odlišné od  $\text{R}_1$  a  $\text{R}_3$ , na substituenty  $\text{R}_1$  a  $\text{R}_3$  a potom popřípadě v přípravě farmaceuticky přijatelné soli.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou schopné se vyskytovat v řadě stereoisomerních forem včetně geometrických isomerů, jako jsou E a Z, a pro určité sloučeniny, enantiomerů. Rozdílné stereoisomerní formy se mohou navzájem dělit obvyklými způsoby.

Pokud je to žádoucí, sloučeniny obecného vzorce I se ~~se~~ mohou zpracovat na adiční soli s kyselinami působením kyselin, jako jsou obvyklé farmaceuticky přijatelné kyseliny, například působením kyseliny chlorovodíkové, kyseliny bromovodíkové, kyseliny fosforečné, kyseliny octové, kyseliny fumarové, kyseliny salicylové, kyseliny citronové, kyseliny mléčné, kyseliny mandlové, kyseliny vinné, kyseliny oxalové a kyseliny methansulfonové.

Výraz farmaceuticky přijatelná sůl zahrnuje solváty

a hydráty. Tak kde sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli vytvářejí solváty a hydráty, tyto solváty a hydráty tvoří další znak tohoto vynálezu.

Výhodné kombinace (r,s,t) zahrnují (2,2,0), (2,2,1), (3,1,1), (2,1,0) a (3,1,0) a nejvýhodnější (2,2,0).

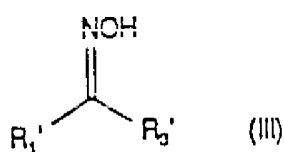
Skupiny  $R_4$  a  $R_5$  v substituentu  $R_2$  jsou výhodně zvoleny z methyly, ethyly, allylu a propargyly. Vhodné významy pro  $R_2$  zahrnují methoxyskupinu, ethoxyskupinu, allyloxyskupinu, propargyloxyskupinu a acetoxyskupinu, přičemž výhodná je methoxyskupina.

Příklady vhodných skupin odebírajících elektrony jsou kyanoskupina, skupina vzorce  $\text{CO}_2\text{R}$  a  $\text{CON}(\text{R})_2$ , kde každé R znamená nezávisle na sobě atomy vodíku, alkylovou skupinu se 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo aralkylovou skupinu, která obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části a kde arylová skupina je vybrána z popřípadě substituovaného fenylu nebo naftylu. Mezi vhodné příklady substituentů na fenylu nebo naftylu se zahrnuje jeden nebo více substituentů, například 1 až 3 substituenty, které jsou zvoleny z atomu halogenu, hydroxyskupiny, alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku.  $\text{R}_3'$  s výhodou znamená kyanoskupinu.

Sloučeniny obecného vzorce II se mohou dostat ve formě esteru, který se hydrolyzuje na volnou kyselinu před reakcí se zdrojem kyseliny dusité.

Reakce sloučeniny obecného vzorce II se zdrojem kyseliny dusité, například dusitanem alkalického kovu, jako dusitanem sodným, se může provádět ve vodné kyselině, jako je kyselina chlorovodíková, za teploty například od 0 do 50 °C.

Po alkalizaci má reakce za výsledek sloučeninu obecného vzorce III



Když  $\text{R}_1'$  znamená substituent  $\text{R}_1$ , kde (r,s,t) představují (2,2,0) a  $\text{R}_3'$  znamená kyanoskupinu, isomer Z sloučeniny obecného vzorce III může vykristalovat z reakční směsi ve formě zwitterionu (obojetného ionu). Sloučeniny obecného vzorce III v zwitterionové formě jsou nové a jako takové tvoří část tohoto vynálezu.

Skupina =NOH oximu obecného vzorce III se může konvertovat na skupinu vzorce =NR<sub>2</sub> obvyklými způsoby. Tak například sloučeniny, kde R<sub>2</sub> znamená skupinu vzorce OCOR<sub>5</sub> se mohou připravit acylací acylačním činidlem, jako je acylhalogenid, jako je například acetylchlorid. Sloučeniny, kde R<sub>2</sub> znamená skupinu vzorce OR<sub>4</sub>, se mohou připravit alkylací prováděnou alkylačním činidlem, jako je methyltosylát (methyl-p-toluensulfonát) nebo alkylhalogenid, jako je například methyljodid. Alkylace se výhodně provádí za teploty od -20 do 40 °C, výhodněji od 0 do 40 °C, například od 18 do 36 °C a nejvýhodněji za teploty 35 °C. S výhodou se toho dosahuje zpracováním oximu obecného vzorce III s bázi, jako je terc.-butoxid draselný.

Skupiny  $R_3'$ , které jsou odlišné od kyanoskupiny, se mohou konvertovat na tuto skupinu obvyklým způsobem, jako například, pokud je to nutné, konverzí na primární amid, s následující dehydratací.

Příklady skupin  $R_1'$ , které jsou odlišné od  $R_1$ , zahrnují vhodné azacyklické prekursory, které se mohou cyklizovat, jak je popsáno například v EP-A-0 392 803.

Rozdílné stereoisomerní formy sloučenin obecného vzorce I se mohou navzájem dělit obvyklými způsoby, například chromatografickými metodami nebo zpracováním sloučeniny obecného vzorce I nebo časnějších meziproductů, jako sloučeniny obecného vzorce III, s činidly pro chirální štěpení. Enantiomery se mohou dělit za použití činidel pro chirální štěpení, jako jsou kyselina L-(+)-vinná, kyselina D-(+)-jablečná, deriváty kyseliny gulonové, jako je kyselina 2,3:4,6-di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonová, kyselina kafrsulfonová, kyselina dibenzoylvinná, kyselina mandlová a (S)-(+)- a (R)-(-)-1,1'-binaftyl-2,'-diylhydrogenfosfát, nebo chirální chromatografií. Pro štěpení sloučenin obecného vzorce I, kde (r,s,t) představují (2,2,0),  $R_2$  znamená methoxyskupinu a  $R_3'$  znamená kyanoskupinu, je obzvláště výhodná kyselina 2,3:4,6-di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonová a může se dosáhnout oddělení E/Z geometrických isomerů. Způsob štěpení tvoří další znak tohoto vynálezu. Nežádoucí enantiomer, získaný z dělení, se může racemizovat zpracováním se silnou bází, jako je terc.-butoxid draselný a štěpením směsí enantiomerů a geometrických isomerů oddělených po poskytnutí požadovaného isomeru. Pro štěpení sloučeniny obecného vzorce III, kde  $R_1'$  znamená substituent  $R_1$ , (r,s,t) představují (2,2,0) a  $R_3'$  znamená kyanoskupinu, jsou obzvláš-

té výhodné kyselina L-(+)-vinná a kyselina D-(+)-jablečná. Tento způsob štěpení tvoří další znak tohoto vynálezu.

Proto vynález poskytuje způsob štěpení [R,S]- $\alpha$ -(methoxyimino)- $\alpha$ -(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)acetonitrilu, popřípadě získaného způsobem podle tohoto vynálezu, který spočívá ve zpracování racemické sloučeniny s kyselinou 2,3:4,6-di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonovou, dělení rozštěpeného R-(Z)-isomeru jako krystalické gulonátové soli, popřípadě racemizaci matečných ionů silnou bází a získání dalšího podílu rozštěpeného R-(Z)-isomeru gulonátové soli opakováním způsobu zpracování a potom konvertování rozštěpeného R-(Z)-isomeru na volnou bázi nebo farmaceuticky přijatelnou sůl.

Vynález dále poskytuje způsob štěpení racemického [R,S-(Z)]- $\alpha$ -(oximino)- $\alpha$ -(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)acetonitrilu, který zahrnuje zpracování racemické sloučeniny, popřípadě získané způsobem podle tohoto vynálezu, s kyselinou L-(+)-vinnou nebo kyselinou D-(+)-jablečnou, dělení rozštěpeného R-(Z)-isomeru, jako krystalické tartrátové nebo malátové soli, a potom konvertování této soli na volnou bázi.

Při přípravě požadovaného R-(Z)-isomeru sloučeniny obecného vzorce I, kde (r,s,t) značí (2,2,0), R<sub>2</sub> znamená methoxyskupinu a R<sub>3</sub> představuje kyanoskupinu, se výhodně dostane Z isomer intermediární sloučeniny obecného vzorce III, jak je popsáno výše. Z-isomer oximu obecného vzorce III se může štěpit na požadovaný R enantiomer před methylací =NOH skupiny. Bylo nalezeno, že báze zpracování rozštěpeného oximu nemá za výsledek nežádoucí racemizaci oximu a že methylace probíhá hladce na požadovaný R-(Z)-isomer konečné sloučeniny. Tento proces methylace tvoří další znak tohoto

vynálezu.

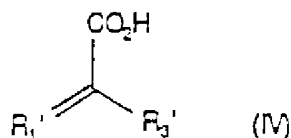
Vynález proto skýtá způsob přípravy [R-(Z)]- $\alpha$ -(methoxyimino)- $\alpha$ -(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)acetonitrilu, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, který spočívá v tom, že se [R,S-(Z)]- $\alpha$ -(oximino)- $\alpha$ -(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)-acetonitril, popřípadě získaný procesem štěpení podle tohoto vynálezu, zpracuje s báží, získaná sloučenina se methyduje a potom se popřípadě připraví farmaceuticky přijatelná sůl.

Methylace může způsobit v určitém rozsahu alkylaci na oximovém dusíku, čímž se dostává nitron. Hydrolyza reakční směsi po methylaci vodnou báží, jako je uhličitan draselný, při zvýšené teplotě, například od 50 do 60 °C, působí odstranění nitronu jako vedlejšího produktu.

Vyšší enantiomerní čistoty se může dosáhnout, pokud je to požadováno, rekrystalizací chirální soli z vhodného rozpouštědla, jako je voda (pro sloučeniny obecného vzorce III) nebo směs ethylacetátu a methanolu (pro sloučeniny obecného vzorce I).

Vynález také poskytuje způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce III, který spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce II nechá reagovat se zdrojem kyseliny dusité, jako dusitanem alkalického kovu, potom se konvertují  $R_1'$  a  $R_3'$ , pokud jsou odlišné od  $R_1$  a  $R_3$ , na substituenty  $R_1$  a  $R_3$  a poté se popřípadě připraví sůl.

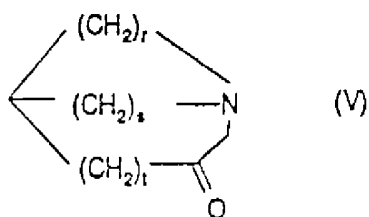
Sloučeniny obecného vzorce II se mohou připravit z odpovídajících sloučenin obecného vzorce IV



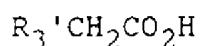
nebo jejich esterů, hydrogenací podle obvyklých postupů, popřípadě se potom provede hydrolýza a konverze  $\text{R}_1'$  a  $\text{R}_3'$  na  $\text{R}_1$  nebo kyanoskupinu.

Sloučeniny obecného vzorce II a IV jsou nové a jako takové tvoří část tohoto vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce IV se mohou připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce V



se sloučeninou obecného vzorce



nebo jejím esterem a potom se popřípadě provede konverze  $\text{R}_1'$  a/nebo  $\text{R}_3'$  na substituent  $\text{R}_1$  nebo kyanoskupinu.

Reakce sloučeniny obecného vzorce V se může provádět ve vodné bázi, jako v roztoku hydroxidu sodného, za středně vysokých teplot, například od teploty místnosti do 50 °C.

Pokud skupina  $\text{R}_3'$  znamená karboxyderivát, jako alkoxykarbonylovou skupinu, může se konvertovat na

kyanoskupinu obvyklými způsoby, jako jsou popsány výše, ale výhodně před hydrogenací nebo reakcí s dusitanem alkalického kovu.

Jak je uvedeno výše,  $R_3'$  s výhodou však znamená kyanoskupinu a tak žádná konverze není zapotřebí.

Meziprodukty obecného vzorce V jsou známé sloučeniny (například je popsal Thill a kol. v J. Org. Chem. 33, 4376 (1968)) nebo se mohou připravit analogicky.

### Využitelnost

Sloučeniny obecného vzorce I jsou vhodné při terapii, jak je popsáno v EP-0 392 803.

### Příklady provedení vynálezu

#### Příklad 1

Způsob přípravy [R,S-(Z)]- $\alpha$ -(oximino)- $\alpha$ -(1-azabicyklo[2,2,2]-okt-3-yl)acetonitrilu

#### Metoda A

Stupeň 1: Způsob přípravy kyseliny 1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-ylidenkyanoctové

Směs 32 g (0,2 mol) hydrochloridu chinuklidinonu a 20,2 g (1,2 ekvivalentu) kyseliny kyanoctové v 65 ml vody se mechanicky míchá, až vznikne roztok. Tento roztok se potom ochladí na teplotu přibližně 10 °C ponořením do lázně z ledu a vody a po částech za míchání se přidá 27,0 g (3,4

|                                     |         |
|-------------------------------------|---------|
| č. j.                               | 25 04 8 |
| DOŠLO                               |         |
| 02. IV 97                           |         |
| URAD<br>PRŮMYSLUVÉHO<br>VLASTNICTVÍ |         |
| PŘÍL.                               |         |

ekvivalentů) pelet hydroxidu sodného během 1 hodiny, přičemž se reakční teplota udržuje od 15 do 25 °C pomocí lázně z ledu a vody. Výsledný roztok se potom míchá za teploty přibližně 20 °C dalších 90 minut a po této době se hustá suspenze sodné soli připravované sloučeniny uloží a teplota směsi se nechá stoupnout na 25 °C.

V míchání reakční směsi se pokračuje za teploty místnosti po dobu 1 hodiny, předtím než se přikape 37 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové během 30 minut, za udržování teploty směsi na přibližně 20 °C vnějším chlazením. Jakmile se přidá kyselina, suspenze se rozpustí a dostane se skoro roztok předtím než se vyloučí volná kyselina produktu, během pozdějších stupňů přidávání. Hodnota pH směsi se jemně nastaví na 7 a potom se v míchání pokračuje dalších 30 minut. Směs se potom nechá stát za teploty místnosti po dobu 48 hodin. Vše se potom znovu rozmíchá za chlazení na teplotu 0 až 5 °C během 3 hodiny, předtím než se provede filtrace při odsávání. Filtrační koláč se promyje malým množstvím ledově studené vody a potom vysuší, nejprve při odsávání a potom za teploty 40 až 45 °C při vysokém vakuu přes noc. Výtěžek činí 34,0 g (90 %).

NMR (250 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  = 2,02 - 2,17 (2H, m), 2,19 - 2,34 (2H, m), 3,30 - 3,57 (5H, m), 4,61 (2H, s) ppm.

Stupeň 2: Způsob přípravy kyseliny  $\alpha$ -kvan-1-azabicyklo-[2,2,2]oktan-3-octové

20 g (0,1 mol) nitrilu kyseliny ze stupně 1 se suspenduje ve 100 ml vody a poté se k suspenzi přidají 3,0 g (61% vlhkost) pasty 5% palladia na uhlí (typ 87L). Směs se intenzivně míchá pod vodíkovou atmosférou za atmosférického

tlaku po dobu 22 hodin. Reakční směs se potom filtruje přes rozsivkovou zeminu (celite) při odsávání, a tak se dostane roztok redukovaného nitrilu kyseliny, jehož identita a čistota se přezkouší NMR spektrální analýzou ( $D_2O$ ) na odpařeném alikvotu. Připravená sloučenina ze stupně 2 ve formě roztoku se použije přímo v následujícím stupni.

NMR (250 MHz,  $D_2O$ )  $\delta$  = 1,85 - 2,24 (4,35H, m), 2,30 - 2,36 (0,65H, m), 2,63 - 2,80 (1H, m), 3,08 - 3,45 (5H, m), 3,56 - 3,77 (1H, m) ppm.

Stupeň 3: Způsob přípravy sloučeniny pojmenované v nadpisu

Roztok ze stupně 2 se rychle ochladí za míchání na teplotu 0 až 5 °C za použití ledové lázně a přitom se během 1 až 2 minut přidá také 19 ml (0,24 mol) koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Během 1 hodiny se k reakční směsi přikape roztok 17 g (0,25 mol) dusitanu sodného ve 230 ml vody, přičemž se teplota udržuje na 0 až 5 °C. Na počátku vznikne velmi světle modrý roztok, který se mění na odstín do zelena, přičemž také začne být zcela zřejmé, se vyvíjí plyn (oxid uhličitý). Poté co přidávání je dokončeno, směs se nechá míchat na ledové lázni, a potom se pomalu nechá ohřát na teplotu místnosti přes noc. NMR spektrální analýza ( $D_2O$ ) odparku ze zalkalizovaného a odpařeného alikvotu ukazuje na směs geometrických isomerů E a Z (přibližně v poměru 1:4) oximu podle tohoto vynálezu. Zneutralizovaná reakční směs se míchá a zalkalizuje na hodnotu pH 8 až 9 přikapáním roztoku 4,17 g (0,1 mol) hydroxidu sodného v 6 ml vody během 10 minut, a v průběhu této doby se vysráží zwitterionový Z-isomer produktu. Suspenze se míchá za chlazení na teplotu 0 až 5 °C po dobu 3 hodin a potom se nechá stát za této teploty přes noc, před tím, než se filtruje za odsávání.

Filtrační koláč se promyje malým množstvím ledové studené vody, načež se vysuší, nejprve odsáváním a potom při teplotě 40 až 45 °C za vysokého vakua, aby se dostala sloučenina pojmenovaná v nadpisu příkladu 1. Výtěžek odpovídá 12,6 g (68 %).

NMR (250 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  = 1,82 - 2,15 (4H, m), 2,36 - 2,44 (1H, m), 3,20 - 3,43 (5H, m), 3,50 - 3,65 (1H, m), 3,67 - 3,78 (1H, m) ppm.

Matečné louhy z filtrace se okyselí 20 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a potom se nechají stát za teploty místnosti po dobu 18 hodin, ke konvertování přítomného převládajícího E isomeru na Z isomer. Zalkalizováním na hodnotu pH 8 až 9 pomocí 40% vodného roztoku hydroxidu sodného se dostane druhý podíl sloučeniny pojmenované v nadpisu, který se podobně odfiltruje a vysuší. Výtěžek odpovídá 2,2 g (12 %).

Metoda B

Stupeň 1: Způsob přípravy kyseliny 1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-ylidenkyanoctové

K míchané suspenzi 600 g (3,7 mol) hydrochloridu 3-chinuklidinonu ve 300 ml vody se během 30 minut přidá 370 ml (3,7 mol) 40% vodného roztoku hydroxidu sodného, přičemž se udržuje teplota na 15 až 25 °C. Výsledná směs se potom ochladí na teplotu 15 °C a ustáleným proudem se během 30 minut přidá roztok 380 g (4,5 mol) kyseliny kyanoctové ve 150 ml vody, za míchání a udržování teploty od 15 do 20 °C. Poté co je přidávání dokončeno, postupně se přidá 900 ml (9,0 mol) 40% vodného roztoku hydroxidu sodného během 45

minut, za míchání a udržování teploty 15 až 20 °C. Výsledný načervenalý roztok se potom nechá míchat za teploty místnosti po dobu dalších 2 hodin, předtím než se ochladí na teplotu 15 °C. Naočkování autentickým vzorkem sodné soli kyseliny 1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-ylidenkyanoctové vyvolá krystalizaci stejné sloučeniny. Směs se potom dále chladí na teplotu 7 °C za míchání, až se dostane hustá suspenze sodné soli. Vše se míchá za této teploty během 45 minut a potom se ustáleným proudem v průběhu 45 minut přidá roztok 725 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 750 ml vody, za míchání a udržování teploty 15 až 20 °C. Po úpravě hodnoty pH na 7 se výsledná suspenze sloučeniny ze stupně 1 míchá za teploty místnosti po dobu dalších 45 minut, předtím než se použije přímo ve stupni 2.

Stupeň 2: Způsob přípravy kyseliny  $\alpha$ -kyan-1-azabicyklo-[2,2,2]oktan-3-octové

K suspenzi sloučeniny ze stupně 1 se přidá 66 g katalyzátoru (suchý prášek), tvořeného 10% palladiem na uhlí (typ 487), a směs se potom míchá pod vodíkovou atmosférou za atmosférického tlaku po dobu 65 hodin. Reakční směs se potom filtruje přes rozsivkovou zeminu (celite) při odsávání a tak se dostane roztok sloučeniny ze stupně 2, jehož identita a čistota se přezkoušejí NMR spektrální analýzou ( $D_2O$ ) na odpařeném alikvotu. Roztok připravené sloučeniny se použije přímo v následujícím stupni.

Stupeň 3: Způsob přípravy sloučeniny pojmenované v nadpisu

Roztok ze stupně 2 se za míchání rychle chladí na teplotu 7 °C a potom se během 5 minut přidá 790 ml (9,3 mol) koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Míchaná směs se znovu

rychle ochladí na teplotu 4 °C a potom se přidá roztok 360 g (5,2 mol) dusitanu sodného v 510 ml vody a 60 ml promývacích louhů během 1 hodiny, přičemž se udržuje teplota 4 až 6 °C. Na počátku vznikne velmi světle modrý roztok, který se mění na odstín do zelena, přičemž také začne být zcela zřejmé, že se vyvíjí plyn (oxid uhličitý). Poté co je přidávání dokončeno, směs se nechá míchat za teploty 4 až 6 °C další 2 hodiny a potom se pomalu nechá ohřát na teplotu místnosti přes noc. NMR spektrální analýza (D<sub>2</sub>O) odparku z neutralizovaného a odpařeného alikvotu ukazuje na směs geometrických isomerů E a Z (přibližné v poměru 1:5) oximu podle tohoto vynálezu, která je přítomna s malým množstvím nezregovaného 3-chinuklidinonu (3 až 4 %).

Reakční směs se míchá a ustáleným proudem se přidá 390 ml (3,9 mol) 40% vodného roztoku hydroxidu sodného během 1 hodiny, přičemž se udržuje teplota 20 až 25 °C. Během tohoto přidávání se vysráží zwitterionová Z-oximová sloučenina. Přidávání 40% vodného roztoku hydroxidu sodného pokračuje až se konečně dosáhne hodnoty pH 8 až 9. Výsledná suspenze Z-oximu se potom rychle ochladí na teplotu 4 až 5 °C za míchání a udržuje za této teplotě po dobu 2 hodin, předtím, než se přistoupí k odsávání. Filtrační koláč se promyje 600 ml ledově chladné vody a potom ponechá odsát dosucha za sníženého tlaku. Sloučenina se nakonec vysuší do konstantní hmotnosti při teplotě 50 až 55 °C za vysokého vakua, aby se dostala sloučenina pojmenovaná v nadpisu. Výtěžek odpovídá 455 g (68 %, vztaženo na hydrochlorid 3-chinolinonu).

#### Příklad 2

Způsob přípravy [R-(Z)]- $\alpha$ -(oximino)- $\alpha$ -(1-azabicyklo[2,2,2]-okt-3-yl)acetonitrilu

### Stupeň 1

K míchané suspenzi 20,0 g (0,11 mol) racemického zwitterionu [R,S-(Z)]- $\alpha$ -(oximino)- $\alpha$ -(1-azabicyklo[2,2,2]-okt-3-yl)acetonitrilu z příkladu 1 ve 148 ml vody se přidá roztok 16,8 g (0,11 mol) kyseliny L-(+)-vinné ve 100 ml vody za teploty 30 °C. Výsledná směs se ohřeje na teplotu 50 °C a dostane se homogenní roztok, který se potom míchá za teploty místnosti po dobu 20 hodin. Krystalická látka se odfiltruje, promyje 20 ml vody a potom se vysuší za odsávání dosucha na filtru.

### Stupeň 2

Odpařená tuhá látka ze stupně 1 se suspenduje ve 49 ml vody a zahřeje na teplotu 95 °C, aby se dostal homogenní roztok. Tento roztok se míchá za teploty místnosti a poté se v několika časových intervalech přidávají očkovací krystaly autentické soli, L-(+)-tartrátu [R-(Z)]- $\alpha$ -(oximino)- $\alpha$ -(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)acetonitrilu, až nastane krystalizace. V míchání reakční směsi se pokračuje za teploty místnosti po dobu 16 hodin. Krystalická látka se odfiltruje, promyje 8 ml vody a vysuší dosucha. Dostane se sůl, tartrát, o vysoké enantiomerní čistotě (e.e. vyšší než 99 %). Výtěžek odpovídá 2,5 g (68 %).

NMR (250 MHz, DMSO)  $\delta$  = 1,65 (2H, m), 1,85 (2H, m), 2,22 (1H, m), 2,95 - 3,20 (5H, m), 3,35 (2H, d, J = 7Hz), 4,05 (2H, s) ppm.

### Stupeň 3

Suspenze 12,5 g (38 mmol) soli, L-(+)-tartrátu [R-(Z)]- $\alpha$ -(oximino)- $\alpha$ -(1-azabicyklo(2,2,2)okt-3-yl)acetonitrilu ze stupně 2, v 60 ml vody se míchá při zahřívání na teplotu 95 °C, aby se dostal homogenní roztok. K tomuto roztoku se přidává 10-molární vodný roztok hydroxidu sodného po částech o objemu 0,5 ml. Vyneše se graf závislosti hodnoty pH roztoku proti objemu báze a koncový bod přidávání báze se stanoví jako druhá rychlá změna hodnoty pH. Celkem se přidá 7,5 ml báze. Směs se ponechá ochladit na teplotu 0 °C a potom míchá za této teploty po dobu 90 minut. Krystalická tuhá látka se odfiltruje, promyje malým objemem studené vody a potom vysuší za teploty 60 °C při sníženém tlaku, aby se dostala sloučenina pojmenovaná v nadpisu o hmotnosti 6,3 g, která má vysokou enantiomerní čistotu (e.e. vyšší než 99,8 %). Výtěžek odpovídá 93 %.

NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 1,38 (1H, m), 1,48 (1H, m), 1,60 (2H, m), 2,00 (1H, m), 2,65 - 2,75 (5H, m), 2,90 - 3,05 (2H, m), 13,10 (1H, široký singlet) ppm.

### Příklad 3

Způsob přípravy [R,S-(Z)]- $\alpha$ -(methoxyimino)- $\alpha$ -(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)acetonitrilu

35,1 g (196 mmol) zwitterionového [R,S-(Z)]- $\alpha$ -(oximino)- $\alpha$ -(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)acetonitrilu z příkladu 1 se suspenduje ve směsi 250 ml dimethylsulfoxidu a 175 ml tetrahydrofuranu a míchá pod dusíkovou atmosférou za chlazení na teplotu 10 °C. K suspenzi se přidá 21,9 g (195 mmol) terc.-butoxidu draselného v jednom podílu a v míchání se pokračuje po dobu přibližně 30 minut, až vznikne žlutý roztok. Vzestup teploty dosáhne 15 °C, předtím, než poklesne

zpět vnějším chlazením. Teplota roztoku se sníží na  $-1\text{ }^{\circ}\text{C}$  za použití acetonové lázně oxidu uhličitého a k reakční směsi se přikape roztok 36,0 g (194 mmol) methyltosylátu v 75 ml tetrahydrofuranu během 45 minut, kdy se udržuje reakční teplota od 0 do  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Směs se míchá za teploty 0 až  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$  dalších 30 minut a během této doby se vytvoří hustá žlutá suspenze. K suspenzi se přidá 100 ml ledově studené vody a výsledný roztok se přenese do dělicí nálevky, která obsahuje dalších 100 ml vody. Směs se extrahuje ethylacetátem, o objemu 200 ml a pětkrát vždy 130 ml, a spojené extrakty se třikrát promyjí vždy 40 ml vody a potom 20 ml a nato 40 ml roztoku chloridu sodného a posléze se vysuší síranem sodným. Odpařením se dostane sloučenina pojmenovaná v nadpisu, jako pohyblivý žlutý olej o čistotě 91 %, na základě poměrného stanovení vysoko účinnou kapalinovou chromatografií. Výtěžek odpovídá 29,4 g (78 %).

NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1,40 - 1,55 (1H, m), 1,53 - 1,80 (3H, m), 2,07 - 2,20 (1H, m), 2,60 - 3,14 (6H, m), 3,20 - 3,34 (1H, m), 4,08 (3H, s) ppm.

#### Příklad 4

Způsob přípravy [R-(Z)]- $\alpha$ -(methoxyimino)- $\alpha$ -(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)acetonitrilu

#### Metoda A

Způsob štěpení [R,S-(Z)]- $\alpha$ -(methoxyimino)- $\alpha$ -(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)acetonitrilu

K roztoku 105,3 mg (0,55 mmol) [R,S-(Z)]- $\alpha$ -(methoxyimino)- $\alpha$ -(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)acetonitrilu z příkladu

3 v 0,1 ml ethanolu se přidá roztok 79,7 mg (0,27 mmol) monohydrátu kyseliny 2,3:4,6-di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonové v 0,5 ml ethanolu. Výsledný roztok se míchá za teploty místnosti a potom nechá stát po dobu 16 hodin. Krystalická látka se odfiltruje, promyje malým objemem studeného ethanolu a vysuší za teploty 60 °C při sníženém tlaku. Dostane se 44,5 mg sloučeniny pojmenované v nadpisu ve formě své 2,3:4,6-di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonátové soli, která má vysokou enantiomerní čistotu (e.e. vyšší než 97 %). Výtěžek odpovídá 34 %.

NMR (250 MHz, DMSO)  $\delta$  = 1,20 (3H, s), 1,32 (3H, s), 1,38 (3H, s), 1,40 (3H, s), 1,60 (2H, m), 1,78 (2H, m), 2,16 (1H, m), 2,75 - 3,15 (5H, m), 3,20 (2H, m), 3,85 (1H, m), 3,95 - 4,10 (2H, m), 4,05 (3H, s), 4,20 (1H, m), 4,66 (1H, s) ppm.

#### Metoda B

Způsob štěpení E/Z směsi [R,S]- $\alpha$ -(methoxyimino)- $\alpha$ -(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)acetonitrilu

#### Stupeň 1

Roztok 41 g [R,S-(E,Z)]- $\alpha$ -(methoxyimino)- $\alpha$ -(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)acetonitrilu rozpuštěného ve 100 ml ethylacetátu se uvede do styku s roztokem 22,5 g (0,077 mol) monohydrátu kyseliny 2,3:4,6-di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonové ve 400 ml ethylacetátu. Krystalizace nastane během 16 hodin, po které je roztok v klidu. Krystaly se izolují filtrací a dostane se 19,3 g (0,041 mol) 2,3:4,6-di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonátové soli. Výtěžek odpovídá 54 %.

## Stupeň 2

Roztok [R,S-(E,Z)]- $\alpha$ -(methoxyimino)- $\alpha$ -(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)acetonitrilu v ethylacetátu (matečné louhy z krystalizace ve stupni 1) se promyje 5% vodným roztokem uhličitanu draselného, poté se promyje nasyceným vodným roztokem uhličitanu draselného a odpaří. Odparek se rozpustí v tetrahydrofuranu na zhruba hmotnostně 30% roztok a ke vzniklému roztoku se přidá 5 % hmotnostních terc.-butoxidu draselného. Po 1 hodině se reakční směs rozdělí mezi ethylacetát a 5% vodný roztok uhličitanu draselného. Organická fáze se oddělí, promyje 5% vodným roztokem uhličitanu draselného, vysuší, filtruje přes vrstvu oxidu křemičitého a odpaří, aby se dostala racemická směs.

Racemická směs se použije jako výchozí látka pro štěpení podle stupně 1.

## Příklad 5

Způsob přípravy monohydrochloridu [R-(Z)]- $\alpha$ -(methoxyimino)- $\alpha$ -(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)acetonitrilu

## Metoda A

Stupeň 1: Izolace sloučeniny pojmenované v nadpisu jako volné báze

Sůl z příkladu 4, metoda B, stupeň 1, o hmotnosti 86 g, se rozpustí ve 400 ml vody a roztok se zalkalizuje nasyceným vodným roztokem uhličitanu draselného. Roztok se extrahuje 500 ml ethylacetátu a extrakt se dvakrát promyje vždy 100 ml 5% vodného roztoku uhličitanu draselného a potom

dvakrát vždy 20 ml nasyceného vodného roztoku uhličitanu draselného. Spojené vodné fáze se extrahují dalšími 400 ml ethylacetátu a extrakt se promyje jako je popsáno výše. Spojené ethylacetátové extrakty se vysuší uhličitanem draselným a odpaří, aby se dostala volná báze o hmotnosti 38 g.

Stupeň 2: Způsob přípravy soli (sloučeniny pojmenované v nadpisu)

63 g (0,33 mol) volné báze ze stupně 1 se rozpustí v 500 ml isopropylalkoholu a k roztoku se přidá 28 ml (0,33 mol) koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Směs se zředí 1 litrem ethylacetátu a tuhé látky se odfiltrují, dvakrát promyjí vždy 100 ml ethylacetátu a vysuší za teploty místnosti při sníženém tlaku (133 Pa) během 4 hodin, aby se dostalo 43,9 g sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Druhý podíl sloučeniny se dostane z matečných louhů o objemu přibližně 250 ml, po přidání 500 ml ethylacetátu. Vzniklý roztok se promyje a vysuší, jak je popsáno výše. Výtěžek odpovídá 14,3 g.

#### Metoda B

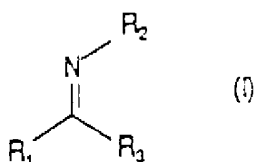
6,0 g (34 mmol) zwitterionového[R-(Z)]- $\alpha$ -(oximino)- $\alpha$ -(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)acetonitrilu z příkladu 2 se suspenduje ve směsi 42 ml dimethylsulfoxidu a 12 ml tetrahydrofuranu a suspenze se míchá pod dusíkovou atmosférou za chlazení na teplotu 7 °C. K reakční směsi se najednou přidá 3,76 g (33 mmol) terc.-butoxidu draselného. Chladicí lázeň se odstraní a v míchání se pokračuje po dobu 15 minut, během které se vytvoří homogenní roztok a teplota vystoupí na

13 °C. Tento roztok se ochladí na teplotu 7 °C a potom se přikape 6,84 g (37 mmol) methyltosylátu v 6 ml tetrahydrofuranu, přičemž se udržuje teplota reakční směsi rovná nebo nižší než 13 °C. Výsledná směs se míchá za teploty místnosti po dobu 2 hodin a potom se ke směsi najednou přidá 30 ml 0,2-molárního vodného roztoku uhličitanu draselného. Teplota vzroste na přibližně 40 °C a potom dále vzroste na 55 až 60 °C a na této teplotě se udržuje po dobu 2 hodin. Výsledný roztok se třikrát extrahuje vždy 30 ml ethylacetátu a spojené extrakty se promyjí 18 ml 0,2-molárního vodného roztoku uhličitanu draselného a 18 ml vody. K výsledné směsi se přidá 100 ml 2-propanolu a roztok se odpaří na objem 10 až 20 ml. K odparku se potom přidá dalších 60 ml 2-propanolu a roztok se znovu odpaří na objem 10 až 20 ml. Objem se zvýší na 27 ml přidáním 2-propanolu a roztok se ochladí na teplotu 5 °C. K roztoku se pomalu za míchání přidají 2,0 ml (24 mmol) koncentrované kyseliny chlorovodíkové, přičemž teplota se udržuje pod 12 °C. Tato směs se míchá za teploty 15 °C a poté se po částech přidá 60 ml ethylacetátu. Tato směs se uloží za teploty 4 °C na dobu 16 hodin a potom se krystalická tuhá látka odfiltruje, promyje malým objemem ethylacetátu a nato vysuší za teploty 30 °C při sníženém tlaku. Dostane se 3,1 g sloučeniny pojmenované v nadpisu. Výtěžek odpovídá 40 %.

NMR (250 MHz, DMSO)  $\delta$  =1,75 (2H, m), 1,95 (2H, m), 2,33 (1H, m), 3,05 - 3,28 (4H, m), 3,28 - 3,55 (3H, m), 4,08 (3H, s), 11,12 (1H, široký singlet) ppm.

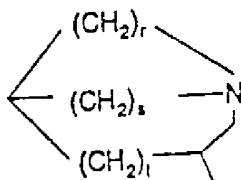
## P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém

$R_1$  představuje skupinu vzorce



kde  $r$  znamená celé číslo od 2 do 4,

$s$  znamená číslo 1 nebo 2 a

$t$  představuje nulu nebo číslo 1,

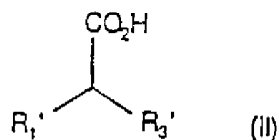
$R_2$  znamená skupinu vzorce  $\text{OR}_4$ ,

kde  $R_4$  znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, alkynylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu vzorce  $\text{OCOR}_5$ ,

kde  $R_5$  znamená atomy vodíku nebo  $R_4$  a

$R_3$  představuje kyanoskupinu,

nebo její farmaceuticky přijatelné soli, v y z n a č u j í -  
c í s e t í m, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

$\text{R}_1'$  znamená  $\text{R}_1$  nebo skupinu konvertibilní na tuto skupinu  
a

$\text{R}_3'$  představuje skupinu odebírající elektrony,

nechá reagovat se zdrojem kyseliny dusité a potom se konver-  
tuje výsledná skupina vzorce =NOH na skupinu vzorce =NR<sub>2</sub>, kde  
R<sub>2</sub> má význam vymezený u obecného vzorce I, konvertují  $\text{R}_1'$   
a  $\text{R}_3'$ , pokud jsou odlišné od  $\text{R}_1$  a  $\text{R}_3$ , na substituenty  $\text{R}_1$   
a  $\text{R}_3$  a potom popřípadě připraví farmaceuticky přijatelná sůl.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e  
t í m, že (r,s,t) znamená (2,2,0) a  $\text{R}_2$  představuje methoxy-  
skupinu.

3. Způsob podle některého z předchozích nároků,  
v y z n a č u j í c í s e t í m, že  $\text{R}_3'$  znamená kyano-  
skupinu.

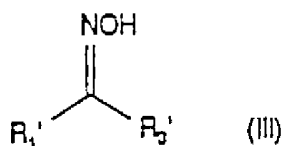
4. Způsob podle některého z předchozích nároků,  
v y z n a č u j í c í s e t í m, že zdrojem kyseliny  
dusité je dusitan alkalického kovu.

5. Způsob podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e  
t í m, že dusitanem je dusitan sodný.

6. Způsob podle některého z předchozích nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se navzájem dělí rozdílné stereoisomerní formy sloučeniny obecného vzorce I.

7. Způsob podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že optické isomery se štěpí zpracováním s kyselinou 2,3:4,6-di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonovou.

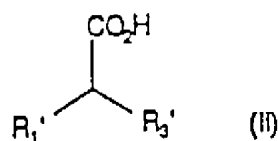
8. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce III



ve kterém

$\text{R}_1'$  a  $\text{R}_3'$  mají význam vymezený v nároku 1,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

$\text{R}_1'$  a  $\text{R}_3'$  mají význam vymezený pro obecný vzorec III,

nechá reagovat se zdrojem kyseliny dusité a potom se konvertují  $\text{R}_1'$  a  $\text{R}_3'$ , pokud jsou odlišné od  $\text{R}_1$  a  $\text{R}_3$ , na substituenty  $\text{R}_1$  a  $\text{R}_3$  a poté se popřípadě připraví sůl.

9. Způsob podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m, že (r,s,t) znamená (2,2,0) a  $R_3'$  znamená kyanoskupinu.

10. Způsob podle nároku 8 nebo 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zdrojem kyseliny dusité je dusitan sodný.

11. Sloučenina obecného vzorce III podle nároku 8, kde  $R_1'$  a  $R_3'$  znamenají  $R_1$  a  $R_3$ , ve formě zwitterionu.

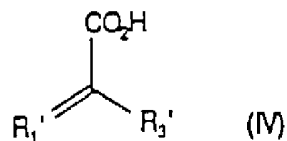
12. Zwitterionový [R,S-(Z)]- $\alpha$ -(oximino)- $\alpha$ -(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)acetonitril.

13. Zwitterionový [R-(Z)]- $\alpha$ -(oximino)- $\alpha$ -(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)acetonitril.

14. Sloučenina obecného vzorce II podle nároku 8.

15. Kyselina  $\alpha$ -kyan-1-azabicyklo[2,2,2]oktan-3-octová.

16. Sloučenina obecného vzorce IV



ve kterém

$R_1'$  a  $R_3'$  mají význam vymezený v nároku 1.

17. Kyselina 1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-ylidenkyan-octová.

18. Způsob štěpení [R,S]- $\alpha$ -(methoxyimino)- $\alpha$ -(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)acetonitrilu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se zpracuje racemická sloučenina, popřípadě připravená podle některého z nároků 1 až 5, s kyselinou 2,3:4,6-di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonovou, oddělí se rozštěpený R-(Z)-isomer jako krystalická gulonátová sůl, popřípadě se racemizují matečné louhy silnou bází a získá se další podíl rozštěpeného R-(Z)-isomeru gulonátové soli opakováním procesu zpracování a potom se konvertuje rozštěpený R-(Z)-isomer na volnou bázi nebo farmaceuticky přijatelnou sůl.

19. Způsob štěpení [R,S-(Z)]- $\alpha$ -(oximino)- $\alpha$ -(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)acetonitrilu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se zpracuje racemická sloučenina, popřípadě připravená podle některého z nároků 8 až 10, s kyselinou L-(+)-vinnou nebo kyselinou D-(+)-jablečnou, oddělí se rozštěpený R-(Z)-isomer, jako krystalická tartrátová nebo malátová sůl, a potom se konvertuje tato sůl na volnou bázi.

20. Způsob přípravy [R-(Z)]- $\alpha$ -(methoxyimino)- $\alpha$ -(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)acetonitrilu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se zpracuje [R-(Z)]- $\alpha$ -(oximino)- $\alpha$ -(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)-acetonitril, popřípadě připravený podle nároku 19, s bází, získaná sloučenina se methyluje a potom se popřípadě připraví farmaceuticky přijatelná sůl.

21. Způsob podle nároku 1, 7, 18 nebo 20, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se připravuje [R-(Z)]- $\alpha$ -(methoxyimino)- $\alpha$ -(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)acetonitril.

22. Způsob podle nároku 1, 7, 18 nebo 20, v y z n a -  
č u j í c í s e t í m, že se připravuje monohydrochlorid  
[R-(Z)]- $\alpha$ -(methoxyimino)- $\alpha$ -(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)-  
acetonitrilu.